

L'HYPEROESTROGÉNIE DE CERTAINS NOUVEAU-NÉS DE SEXE FÉMININ

A propos de 114 frottis vulvo - uréthro - vaginaux
et 2 observations Lyonnaises d'hydrohématocolpos
à la naissance

TRAVAIL DE LA MATERNITÉ DE L'HÔTEL-DIEU
(PROFESSEUR BANSSILLON, DOCTEUR NOTTER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Février 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Serge POULLEAU TRAN-MINH

Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 28 Février 1934, à BAR-LE-DUC (Meuse)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

L'HYPERCESTROGENIE
DE CERTAINS NOUVEAU-NES
DE SEXE FEMININ

A PROPOS DE 114 FROTTIS
VULVO-URETRO-VAGINAUX
ET DEUX OBSERVATIONS LYONNAISES
d'HYDROHEMATOCOLPOS A LA NAISSANCE

L'HYPEROESTROGÉNIE DE CERTAINS NOUVEAU-NÉS DE SEXE FÉMININ

A propos de 114 frottis vulvo - uréthro - vaginaux
et 2 observations Lyonnaises d'hydrohématocolpos
à la naissance

TRAVAIL DE LA MATERNITÉ DE L'HÔTEL-DIEU
(PROFESSEUR BANSSILLON, DOCTEUR NOTTER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Février 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Serge POULLEAU TRAN-MINH

Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 28 Février 1934, à BÂR-LE-DUC (Meuse)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Assesseur	M. M. LEVRAT.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.	Botanique et cryptogamie	MM. NETIEN.
Clinique urologique	CIBERT	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Chimie analytique pharmaceu- tique	BADINAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Pharmacie et Pharmacologie	DRECVN.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Clinique oto-rhino-laryngologi- que	MOUNIER-KUHN.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie cardio- vasculaires	FROMENT.	Clinique de dermatologie, sy- philigraphie et allergologie.	THIERS.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Clinique de pneumo-phthisiolo- gie	BRUN.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Clinique traumatologique des membres	CREYSEL Jean.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	GUILLEMINET.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pharmacie galénique et ma- tière médicale	REVOL.	Pathologie générale et expéri- mentale	GIRARD Paul.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.	Anatomie	LATARJET.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Médecine du travail	BOURRET.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique stomatologique	DUCLOS.	Histologie	KEHL.
Clinique médicale et hygiène du premier âge	BERNHEIM.	Radiologie	PAPILLON.
Biologie médicale et pharma- codynamie	JOURDAN.	Clinique des maladies infec- tieuses et bactériologie	X...
		Hydrologie thérapeutique, cli- matologie et écologie sociale	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique	DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.	Physiologie	MM. CHATONNET.
Parasitologie	ROMAN.	Pharmacie et pharmacologie	CIER André.
Bactériologie	BERTOYE.	Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis.
Physiologie	CIER J.-François.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	MM. FEROLDI.	Histologie	MM. DUMONT L.-P.
Chimie biologique et médicale	CREYSEL Roger.	Parasitologie	GARIN J.-Paul.
Anatomie	DUROUX Emile.	Physique	MORET Robert.
Thérapeutique	BRETTE René.	Botanique et cryptogamie	ODDOUX Lucien
Hygiène	THIVOLLET J.		

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	MM. LECUIRE.	Maladies infectieuses	MM. MONNET Paul.
Cardiologie	GONIN André.	O.R.L.	GIGNOUX M.
Obstétrique	MATHIEU J.	Stomatologie	FREIDEL Ch.
Orthopédie	MARION Joseph.	Médecine générale	PLAUCHU M.
Propédeutique médicale	PONT Maurice.	Pathologie médicale	DEVIC Michel.
Pathologie médicale	VIGNON G.	Médecine légale	COLIN Marcel.
Pathologie médicale	REVOL Louis.	Neurologie	GUYOTAT Jean.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT de BEAUJEU	Obstétrique	DUMONT M.
Médecine générale	TRAEGER Jules.	Urologie	DURAND L.-N.
Pathologie chirurgicale	GUILLEMEN G.	Chirurgie générale	FRANCILLON J.
Obstétrique	BURTHIAULT R.	Médecine générale	DESPIERRES Ch.
Pédiatrie, Puériculture	FRANÇOIS René.	Chirurgie générale	de MOURGUES G
Médecine générale	GUINET Paul.	Chirurgie générale	SAUBIER E.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT Jean.	Dermatologie	COLOMB Daniel.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Médecine du travail	TOLOT François.
Chirurgie générale	MICHAUD Pierre	Neurologie, Psychiatrie	SCHOTT B.
		Ophtalmologie	BONAMOUR G.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. BANSSILLON ; Assesseurs : MM. MONNET, PLAUCHU et NOTTER.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MERE

A MON BEAU-PERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur E. BANSSILLON

Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être son
Externe.

Qu'il veuille bien trouver aujourd'hui, dans cette thèse, l'expression
de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé P. MONNET

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir accepté
de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé M. PLAUCHU

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur d'être son
externe, nous le remercions d'avoir
accepté de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé A. NOTTER

Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux

Nous savons l'intérêt qu'il porte à
cette question. Nous sommes sensi-
bles à l'honneur qu'il nous a fait lors-
qu'il nous confia ce travail.

Il nous a apporté ses conseils dans
l'élaboration de cette thèse et nous le
prions de croire à nos plus vifs re-
merciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur MANSUY

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur PAPILLON

Monsieur le Professeur PEYCELON

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur REVOL

A Madame le Docteur R. GILLY

Ses conseils nous ont été précieux,
nous l'en remercions bien vivement.

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT

INTRODUCTION

Lors de notre passage à l'Hôtel-Dieu de Lyon comme externe, dans le service de la Maternité du Professeur Banssillon, nous avons été frappé par le travail fait à cette époque par Mme Gilly, à l'instigation du Professeur Agrégé A. Notter.

Il s'agissait en effet d'une série de frottis vulvo-urétro-vaginaux pratiqués chez les nouveau-nés féminins à terme ou prématurés : examen habituellement réservé à la femme aux différentes étapes de sa vie génitale. La mise en œuvre, chez le nouveau-né, nécessite en réalité d'aller chercher les sécrétions urétro-vaginales en écartant les lèvres vulvaires.

Cette série de frottis prélevés à la naissance même afin d'avoir un reflet de l'activité génitale du fœtus in utero a révélé dans 9 % des cas environ un état d'hyperœstrogénie et ceci en l'absence de tout traitement hormonal suivi antérieurement par la mère.

Cette hyperœstrogénie fœtale révélée de manière simple par les frottis est connue depuis longtemps des endocrinologistes, des accoucheurs et même des mères de famille ; en effet elle est liée indirectement à la « crise génitale » post-natale présentée par cer-

peut être banale et relativement fréquente sous son aspect de congestion mammaire avec quelquefois émission de lait de « sorcière », ou exceptionnelle sous son aspect de métrorragie chez la petite fille.

Actuellement l'interprétation de cette « crise génitale » prête à discussion tant par sa date d'apparition (crise génitale ou proprement fœtale ?) que par son mécanisme endocrinien (hyperœstrogénie d'origine fœtale, maternelle ou placentaire ?).

Le Professeur Agrégé Notter a bien voulu nous communiquer les travaux qu'il a faits en collaboration avec Mme Gilly et M. Chabal, se rapportant à divers titres à l'hyperœstrogénie fœtale et il nous a paru intéressant, d'une part, de faire le point sur cette question en s'éclairant des idées d'un ouvrage d'Endocrinologie sexuelle du fœtus féminin récemment paru et écrit par M. Rosa, et d'autre part de réunir et de présenter dans cette thèse les travaux de la Maternité du Professeur Banssillon et du Laboratoire des Maternités E. Banssillon et E. Rochet s'y rapportant et d'en tirer les conclusions nécessaires.

Ainsi nous serons amenés à considérer successivement :

CHAPITRE I

La crise génitale du nouveau-né féminin et son interprétation.

CHAPITRE II

Preuves de l'hyperœstrogénie.

1° Rappels de deux observations lyonnaises d'hydrohématocolpos à la naissance, dont une personnelle :

- Les faits.
- Leurs interprétations.

2° Les frottis vulvo-urétro-vaginaux du nouveau-né féminin :

- Rappel des frottis chez la femme en période d'activité génitale.
- Exposé de 114 frottis vulvo-urétro-vaginaux.
- Interprétation de ces frottis.
- Perspectives d'avenir.

CHAPITRE III

Origines possibles de l'hyperœstrogénie fœtale.

CONCLUSIONS

Nos conclusions nous seront fournies par l'étude statistique des 114 frottis et des 2 observations d'hydrohématocolpos du nouveau-né.

CHAPITRE PREMIER

LA CRISE GENITALE

La crise génitale post-natale a fait l'objet de nombreux travaux : citons ceux de Brouha (1905), Courrier (1930), Zaharescu-Karaman et Nastase (1931), Brochier (1934), Ribadeau-Dumas (1947), Lelong, Jayle et Borniche (1947), De Blieck (1956).

Elle se caractérise par deux faits chez la petite fille : les mammites et les métrorragies, étudiées spécialement par Bruhl (1929), Apert (1931), Lyons (1937), Merz (1946), Zacharias (1914), Sloboziani (1948).

1. — Les mammites

Les mammites ou congestions mammaires apparaissent environ dans 30 % des cas, une semaine après la naissance généralement, et peuvent présenter 3 aspects :

- simple congestion mammaire avec cependant, histologiquement, sécrétion acineuse apocrine faible, résorbée par la suite sans avoir vue le jour ;

- congestion mammaire plus importante avec émission de lait de « sorcière » correspondant histologiquement à une double sécrétion acineuse apocrine et tubuleuse mérocrine faible ;
- enfin, congestion mammaire importante et véritable sécrétion lactée exceptionnelle.

A noter :

- l'absence de mammites chez tout prématuré de moins de huit mois ;
- la fréquence égale des mammites chez les filles comme chez les garçons.

2. — Les métrorragies

Les métrorragies ou hémorragies endométriales apparaissent évidentes cliniquement (sang sur les langes) dans 3,4 % des cas (Rosa) ; elles commencent vers le quatrième ou le cinquième jour généralement et durent quarante-huit heures en moyenne (Rosa).

A noter :

- la fréquence d'une sécrétion muqueuse endo-méto-cervico-vaginale qu'on ne décèle pas habituellement si on ne songe à écarter les lèvres vulvaires ;
- L'absence pratiquement de métrorragies chez les prématurés ; 1,5 % cependant, après huit mois (Rosa).

Interprétation de la crise génitale

1. — Classiquement

La crise génitale est interprétée par beaucoup d'auteurs comme un phénomène post-natal lié à la chute brutale d'une hyperœstrogénie fœtale induite vraisemblablement par une sécrétion trop élevée d'œstrogènes par la mère en fin de grossesse, d'où :

- hémorragie de privation folliculinique,
- parodie de lactation.

2. — Actuellement

La crise génitale post-natale semblerait pour certains auteurs une crise proprement fœtale. De multiples observations et travaux récents semblent donner raison à cette nouvelle théorie.

En effet cliniquement, par exemple, il existe une indépendance nette entre les phénomènes de congestion mammaire et les métrorragies. Il existe également, chez les filles, un retard de la congestion mammaire par rapport aux garçons (Rosa).

D'autre part, du point de vue anatomo-histologique, il existe dans certains cas :

- une congestion mammaire in utero avec un début de sécrétion intra-glandulaire (Rosa) ;

- des images de maturation folliculaire au niveau des ovaires fœtaux au cours de maladies susceptibles de troubler la perméabilité placentaire (éclampsie en particulier) ;
- enfin, personnellement, nous exposerons plus loin deux observations d'hydrohématocolpos à la naissance ne pouvant s'expliquer, en partie, que par une crise génitale prénatale.

Ces quelques faits, simples, démontrent l'existence d'une endocrinologie sexuelle propre du fœtus féminin. A ce propos, les idées définitivement admises sont les suivantes :

— Sécrétions de gonadotrophines, de progestérone et d'œstrogènes surtout en quantité croissante par le placenta dès le début de la grossesse, susceptibles de remplacer les hormones maternelles équivalentes dès le troisième mois.

— Passage transplacentaire précoce de folliculine tandis que gonadotrophines et progestérone ne semblent traverser la barrière placentaire qu'en quantité minime, même en fin de gravidité.

— Sécrétion de progestérone par les surrénales fœtales en fin de grossesse.

— Maturation folliculaire inconstante en fin de grossesse et en cas de grossesses troublées (diabète, éclampsie, isoimmunisation anti-Rh, surmaturité) s'accompagnant donc d'une sécrétion de folliculine proprement fœtale.

— Frottis vulvo-vaginaux basophiles, type atrophique à la naissance.

Les idées nouvelles de Rosa, dont le dernier ouvrage fait autorité en matière d'endocrinologie sexuelle foetale féminine, basées sur des données statistiques d'anatomo-histologie, de dosimétrie et de greffes vont être à présent exposées :

— Seuls les œstrogènes sont habituellement fournis au fœtus par l'organisme maternel ou par le placenta conditionnant ainsi toute l'endocrinologie sexuelle de fœtus féminin in utero, et en particulier la congestion mammaire post-natale. Il existe des cas accidentels où progestérone et gonadotrophines exogènes passent au fœtus en grande quantité à travers le placenta, engendrant alors les symptômes rares de la crise génitale du nouveau-né, métrorragie et maturation folliculaire suivant leur taux respectif expliquant l'indépendance clinique des phénomènes mammaires et utérins. Ces cas accidentels sont :

- soit maternels (diabète, éclampsie, isoimmunisation anti-Rh, surmaturité) ;
- soit obstétricaux au moment de l'accouchement (déchirure du placenta).

— Le fœtus féminin élabore bien de la progestérone par sa cortico-surrénale à partir du septième mois, mais il semble le faire par une commande propre hypophysaire (LH ou ACTH ?). Cette commande

hypophysaire agirait également sur le développement du tissu intersticiel ovarien et du tissu mammaire. Quant à la sécrétion folliculinique fœtale, elle n'existerait qu'en cas de maturation folliculaire, et serait également commandée alors par l'hypophyse fœtale (FSH ?).

— Enfin, il existe le long du tractus génital fœtal féminin un gradient de sensibilité aux œstrogènes et on peut classer les récepteurs fœtaux par ordre de sensibilité décroissante de la manière suivante :

- Epithélium vaginal,
- Muqueuse cervicale,
- Endomètre isthmique,
- Endomètre fundique.

A ce propos nous allons insister sur quelques faits rapportés par Rosa, ayant trait au développement des épithéliums vagino-cervico-utérins du fœtus.

Dès 1949, Rosa et Fanard mirent en évidence une méthode inédite de diagnostic prénatal du sexe. Ces auteurs furent frappés de découvrir dans le liquide amniotique (prélevé par voie transabdominale et après centrifugation) chez des gestantes au voisinage du terme, des cellules ressemblant étonnamment à celles des frottis vaginaux (coloration de Papanicolaou). Ils recherchèrent systématiquement l'origine possible de ces cellules chez les nouveau-nés ; ils furent donc amenés à effectuer, chez la petite fille entre autre, des frottis de l'entrée du vagin et purent

constater par écartement des petites lèvres (après bien d'autres) qu'il existait une desquamation extrêmement abondante réalisant à la surface de l'hymen un véritable caséum. Les frottis réalisés montrèrent que ce dépôt était uniquement constitué par des cellules polygonales basophiles disposées en placard et possédant des noyaux de toutes tailles avec cependant un fort pourcentage de petits. Les frottis des sillons nympholabiaux montrèrent également la présence de cellules identiques associées à des cellules éosinophiles. Ainsi, il s'avérait donc que la vulve était la première source capable de fournir des cellules basophiles en grande abondance et la seule à donner des cellules basophiles à petits noyaux en quantité appréciable. En raison du contact direct existant entre l'épithélium desquamant et le liquide amniotique, des frictions fréquentes réalisées par les mouvements des membres inférieurs et des lavages vulvaires périodiques que constituent fatalement les mictions, les cellules libérées devaient se disperser rapidement dans le liquide amniotique. C'est de la constatation de ces faits que naquit l'espoir d'arriver par la cytologie du liquide amniotique au diagnostic prénatal du sexe. Rosa et Fanard rassemblèrent donc 12 frottis amniotiques effectués en fin de grossesse ou au cours du travail, chez des femmes qui avaient par la suite accouché et pour lesquelles ils connaissaient par conséquent le sexe de l'enfant. En cas de filles, ils furent frappés par l'abondance des basophiles à petits noyaux donnant aux frottis une teinte dominante

bleu-verdâtre (coloration de Papanicolaou). Ils examinèrent ensuite 25 liquides amniotiques prélevés par ponction transabdominale au début du travail, et posèrent 25 diagnostics prénataux du sexe qui furent tous confirmés après l'accouchement.

Cette méthode décrite se basait en définitive, sur la basophilie pratiquement absolue du frottis vaginal fœtal.

Notons que cette méthode a permis à A. Notter de vérifier 2 fois à propos de rupture prématurée des membranes, la présence de cellules vaginales d'aspect fœtal, et donc, de poser le diagnostic du sexe féminin, lequel a été confirmé à la naissance.

Plus tard, Rosa vérifia au cours de ses travaux sur l'endocrinologie sexuelle du fœtus féminin l'existence de cette desquamation épithéliale fœtale vagino-vulvaire et, de plus, mit en évidence la présence d'un véritable cycle vaginal comparable au cycle vaginal menstruel de la femme mais plus étalé, débutant dès le cinquième mois et se terminant à la naissance. En effet, tous les frottis qu'il pratiqua à la naissance chez des nouveau-nés prématurés et à terme se révélèrent très éosinophiles et très caryopycnotiques jusqu'à 6 mois, puis basophiles jusqu'à terme. De même cet auteur démontra qu'il existait au niveau de la muqueuse cervicale et endométriale fœtale un développement et une activité cellulo-glandulaire comparables à ceux du cycle menstruel, du moins en ce qui concerne la sécrétion muqueuse qui débiterait dès 7 mois et demi. Dans quelques cas

seulement Rosa a pu observer des suffusions hémorragiques in situ, et dans un cas seulement, chez un prématuré mort-né de 8 mois et demi, une véritable menstruation avec aspect lutéal typique de l'endomètre mais sans corps jaune à l'autopsie des ovaires.

CHAPITRE II

PREUVES CLINIQUES ET CYTOLOGIQUES DE L'HYPERŒSTROGENIE DU FŒTUS FEMININ

A) L'hydrohématocolpos à la naissance

1. — Les faits

Nous nous contenterons ici de résumer deux observations lyonnaises d'hydrohématocolpos *à la naissance*, extraites d'une publication récente de MM. Nottet et Chabal à propos de vingt et une observations, dont une personnelle.

a) OBS. N° 1 : J. Marion, P. Monnet et A. Dubois.

Diagnostic à la naissance, tumeur lisse, bombant dans la vulve, faisant douter du diagnostic de sexe à la sage-femme. Celle-ci montre cette tumeur à un médecin, qui la confond avec un élytrocèle ou hernie du Douglas, et conseille l'expectative. A 3 mois, l'enfant est adressé d'urgence dans le Service de J. Marion, pour rétention et subocclusion. La tumeur abdomino-pelvienne fait saillie à la vulve, comme une grosse noix. Cystographie, vessie refoulée en haut et à droite. Incision d'une mem-

brane vaginale à ce moment et drainage consécutif. A 4 mois, dosages hormonaux urinaires : phénolstéroïdes totaux, 15 γ par jour. Frottis, stimulation œstrogénique et androgénique anormales. Il existe d'ailleurs des sécrétions vaginales abondantes dans les 2 mois suivant l'intervention.

b) OBS. personnelle N° 2 : A. Notter, M. Jaubert de Beaujeu, P. Buffard et J. Chabal.

Fille Pascale G..., accouchement chez une primipare de 32 ans, stérile depuis plus de 8 ans. Pas de traitement hormonal, pas de contage infectieux ; hydramnios léger à 8 mois. Le 5 mars 1959, à 12 h. 30, accouchement psycho-physique sans difficulté jusqu'au passage du thorax. Légère dystocie du tronc et de l'abdomen, qui oblige à pratiquer une épisiotomie. Fille vivante de 2.900 gr., présentant un œdème considérable des lèvres, d'autre part, une tumeur abdominale allant du pubis à l'appendice xyphoïde, faisant penser à une rétention d'urines et à une imperforation de l'urètre. Après mise en observation on constate rapidement qu'il y a émission d'urines et de méconium. Par ailleurs existe une polydactylie bilatérale : 6° doigt surnuméraire à la base de l'auriculaire de chaque main et 5° orteil bifide au pied droit. L'examen radiographique rapide abdominal ne montre que des images de refoulement par la masse abdominale, sans pouvoir préjuger de son origine (Buffard).

Tout alla bien d'abord avec l'alimentation au lait féminin, avec émission de selles régulières, mais au bout de 3 jours des signes de subocclusion progressive font montrer l'enfant au P^r Bernheim qui l'hospitalise dans son Service, Hôpital E.-Herriot. Au 11^e jour, devant

les vomissements bilieux, l'abdomen tendu douloureux, avec altération de l'état général (enfant pesant 2.500 gr.), on pense à un début de péritonite.

On pratique une intervention, Hôpital E.-Herriot (Jaubert de Beaujeu, Chabal). Laparotomie médiane, sus et sous-ombilicale. D'emblée, la tumeur abdominale apparaît formée de 2 parties : l'une pelvienne, de la taille d'un gros poing ; l'autre, la surmontant, de la taille d'un abricot, déviée vers la droite par le ligament rond, hépatique qui en bridait l'expansion abdominale. Il s'agit de toute évidence d'un hydrométrocolpos amené en avant par les deux ligaments ronds. Un peu de liquide trouble existait enfin avec des fausses membranes sur le péritoine dans la région iléo-cæcale. Une ponction médiane, faite au sommet de l'utérus, retire alors 150 cm³ d'un liquide sanglant, groseille, visqueux et fétide. Un examen cyto bactériologique montre secondairement sa septicité : entérocoques et *eschériidia-colis* et 49 gr./‰ d'albumine. L'orifice de ponction est fermé au nylon. Dans un 2^e temps, on revient au périnée, où n'existe pas d'orifice vaginal visible ; même en refoulant avec force la masse abdominale, le périnée n'arrive pas à bomber. Après mise en place d'une sonde à demeure dans la vessie, une incision transversale est faite contre la paroi postérieure du vestibule, avec un clivage très prudent en arrière de la zone urétrale, et en avant du rectum. L'aide refoule très fortement l'hydrocolpos par voie abdominale, si bien que, cette fois, une poche vaginale peut être saisie avec une pince, et ouverte. Il s'écoule alors 200 cm³ de liquide séro-hématique, de même consistance que celui évacué par ponction du dôme utérin : soit 350 cm³ au total.

On pratique des frottis vaginaux qui révèlent un type intermédiaire, sans pycnose, mais 98 cellules inter-

médiaires et 2 cellules acidophiles. Il existe donc chez ce nouveau-né une stimulation œstrogénique anormale pour son âge (Haour).

2. — L'interprétation

Pour expliquer ces cas d'hydrohématocolpos, il est nécessaire d'avoir deux facteurs combinés :

— UNE ANOMALIE ANATOMIQUE CONGÉNITALE : vagin imperforé ; elle ne nous intéresse pas spécialement dans cette étude ; nous n'y reviendrons pas ;

— UNE ANOMALIE SÉCRÉTOIRE, D'ORIGINE HORMONALE, par hyper-sécrétion de l'endomètre utérin fœtal du nouveau-né ; elle nous intéresse spécialement ici, car elle semble liée à une hyperœstrogénie fœtale.

En effet, pour expliquer un hydrocolpos dès la naissance, on ne peut mettre en cause la simple crise génitale du nouveau-né. Et si l'on se base sur les idées de Rosa, il est parfaitement concevable que toute hyperœstrogénie (maternelle, placentaire ou fœtale) puisse provoquer une hypersécrétion endométriale in utero, puisque cette sécrétion est histologiquement prouvée dès 7 mois et demi. Il est cependant possible que l'anomalie puisse également résider dans une réceptivité anormale de l'endomètre de certains fœtus féminins.

D'autre part, pour expliquer un hémocolpos dès la naissance, comme dans notre observation personnelle, on peut mettre en cause :

- soit l'hémorragie de « privation »,
- soit la menstruation vraie in utero (Rosa),
- soit également le suintement vasculaire comme dans une tumeur kystique.

La plus grande proportion d'hydrocolpos par rapport aux exceptionnels hémocolpos s'explique également, comme nous l'avons vu, par une plus grande sensibilité aux œstrogènes de la muqueuse cervico-vaginale par rapport à la muqueuse endométriale.

B. Les frottis vulvo-urétro-vaginaux

1. — Rappel du frottis normal chez la femme en période d'activité génitale

Pour comprendre dans quelle mesure les frottis du nouveau-né permettent d'étudier l'état hormonal sexuel fœtal, il convient de rappeler, en effet, ce qui se passe chez la femme au cours du cycle menstruel au niveau de l'épithélium vaginal, qui est un épithélium pavimenteux pluri-stratifié, soumis à l'action trophique des hormones sexuelles. Cette stimulation hormonale s'exerce suivant deux modalités qui s'opposent l'une à l'autre : l'une de prolifération cellu-

laire tend vers un épaississement de l'épithélium, l'autre, qui nous intéresse spécialement ici, de desquamation, limite cet épaississement. Cette desquamation a des caractères particuliers suivant l'hormone qui agit sur le vagin. Donc, les frottis pratiqués les 15 premiers jours refléteront l'action des œstrogènes, et, ceux pratiqués les 15 derniers jours, l'action de la progestérone associée aux œstrogènes.

L'épithélium vaginal de la femme se compose de trois couches distinctes :

- une couche basale,
- une couche intermédiaire,
- une couche superficielle.

La couche basale comprend deux zones distinctes : une zone basale profonde et une zone basale externe. La zone basale profonde est formée d'une seule assise de cellules cylindriques qui, seules, présentent des mitoses donnant naissance à des cellules filles, évoluant donc ensuite de la profondeur à la superficie de l'épithélium ; cette migration s'accompagne de modifications morphologiques cytonucléaires et de modifications d'affinité tinctoriale du cytoplasme. Ces cellules filles peuvent donc passer par 3 stades :

- *Stade 1* : la cellule basale. C'est une cellule de petite taille basophile.

- *Stade 2* : la cellule intermédiaire. C'est une cellule basophile dont le noyau est en pré-pycnose ; elle prend quelquefois l'aspect en nacelle ou naviculaire surtout au cours de la grossesse.
- *Stade 3* : la cellule superficielle. C'est une cellule de grande taille, acidophile, dont le noyau est en pycnose. Elle peut présenter l'aspect dit plicaturé.

Ce sont elles qui desquament en plus grand nombre dans la cavité vaginale. Cependant, un certain nombre de cellules des stades 1 et 2 peuvent desquamer avant ce stade 3, ce nombre dépendant de la nature et de l'intensité de l'impulsion hormonale.

Ainsi, schématiquement, au cours des 15 premiers jours du cycle, durant la phase dite œstrogénique, les index acidophiles et caryopycnotiques, bas au début du cycle, atteignent un point culminant le quinzième jour, passant respectivement de 5 à 12 % et de 20 à 50 %, et la desquamation s'effectue par cellules isolées et étalées. Au cours des 15 derniers jours, ces 2 index diminuent et il y a apparition de cellules plicaturées, naviculaires et surtout d'une desquamation très abondante en placards : c'est la phase folliculo-progestative.

2 - Exposé des 114 frottis vulvo-uréthro-vaginaux

Pratiqués de façon systématique par Mme Gilly, à la Maternité de l'Hôtel-Dieu du Professeur Bansillon, au cours du premier semestre 1960 ayant fait l'objet d'une communication de M. A. Notter et Mme R. Gilly.

Nous insistons sur les détails suivants à propos de ces prélèvements :

— Ils ont été pratiqués avec une spatule spéciale, très étroite, épaisse, en nylon mou et à bords mousses, stérilisée à l'alcool absolu, permettant au même opérateur de prélever, en écartant les lèvres vulvaires avec 2 doigts, une abondante sécrétion à l'orifice hyménéal.

— Dans 90 % des cas, le prélèvement a été fait à la naissance même, et dans les autres cas, avec un délai de quelques heures seulement.

Nous avons gardé, pour faciliter notre statistique, 100 frottis valables. La coloration a été faite par la méthode d'Isaac et Wurch.

Parmi les 100 nouveau-nés, il y a 9 prématurés de 7 mois et demi à 8 mois et demi, de poids égal ou inférieur à 2.500 gr.

Nous avons été frappés d'emblée par l'abondance d'une sécrétion dans la région vulvaire qu'on ne découvre pas habituellement quand on ne songe pas à écarter les lèvres vulvaires.

Il n'est donc pas besoin, comme chez l'adulte, d'aller chercher les sécrétions des culs-de-sac vaginaux. On aurait pu cependant penser à la possibilité d'une sorte de « ramonage » des sécrétions vaginales maternelles, lors de l'accouchement par voie basse, surtout lors d'une présentation du siège. En réalité la même sécrétion abondante existe aussi bien après accouchement par le sommet où le siège passe tellement vite qu'il n'a pas le temps de s'imprégner des sécrétions vaginales maternelles, et surtout après césarienne comme c'est le cas de deux de nos frottis.

Les résultats de nos recherches ont été les suivants :

— Les index éosinophiliques sont en moyenne de 1 à 7. % et 9 fois seulement nous avons trouvé un I.E. > à 20 %.

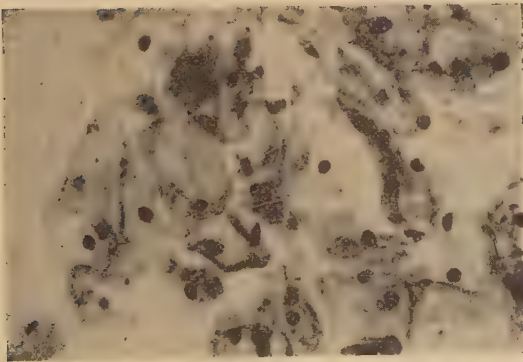
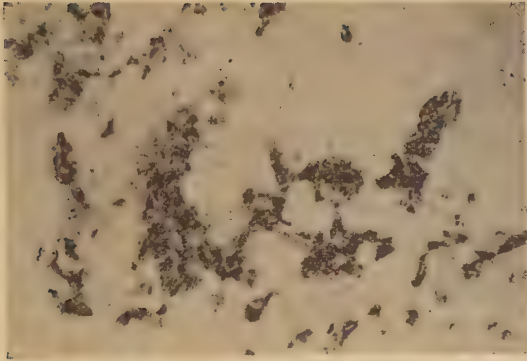
— Les index pycnotiques sont plus élevés, proportionnellement, dans l'ensemble l'I.E. presque toujours > à 20 % ; 13 fois nous avons trouvé I.K. supérieur à 30 % atteignant 52 à 54 %. Les I.K. élevés étaient toujours accompagnés d'un I.E. > à 20 %. Les 9 cas se rapportaient : 5 fois à des accouchements prématurés à 8 mois-8 mois 1/4 avec enfant de poids relativement faible (2.500 à 2.800 gr.) ; 2 fois à des grossesses ayant, semble-t-il, dépassé leur terme de 20 et 22 jours (une d'entre elles ayant nécessité une césarienne) ; 2 fois il s'agissait de grossesse normale à terme avec enfant de poids moyen.

Les types cellulaires rencontrés sont les mêmes que dans les frottis maternels : cellules en majorité intermédiaires 65 à 70 % ; parfois existait un aspect naviculaire comme celui observé pendant la grossesse en coquille d'huître à bords colorés.

- cellules superficielles baso et éosinophiles de 15 à 25 % à noyau pycnotique, dégénératif ;
- Cellules parabasales externes reconnaissables à leur forme régulièrement arrondie à noyau volumineux et clair ; inconstamment trouvées de 0 à 18 % et 20 %.
- Pas de cellules basales vraies.
- Peu de bacilles de Döderlein.
- Le plus souvent aucun polynucléaire donnant un aspect très « propre du frottis ».

Ces différentes cellules étaient diversement groupées :

- dans 40 % des cas environ elles étaient isolées les unes des autres, bien disjointes ;
- dans 40 % des cas elles étaient en amas clairs ; groupes de cellules dont on perçoit bien les limites, les unes par rapport aux autres ;
- enfin dans 20 % des cas, il s'agissait d'amas denses ou de « placards » les cellules étant agglutinées les unes aux autres, difficilement identifiables.



Frottis hyperœstrogéniques (Prématurés
8 mois-8 mois 1/4 - 2.500 g. en moyenne)

En conclusion et résumé :

Sur 100 frottis de nouveau-nés avec prélèvement à la naissance même pour avoir un reflet de l'activité génitale du fœtus in utero, on relève les points suivants :

1° Dans 91 % des cas : état hypo-hormonal caractéristique avec les indices moyens suivants :

— I.E. de 1 à 7 %,

— I.K. proportionnellement plus élevé à 30 % ;

2° Dans 9 % des cas : état hyper-hormonal avec :

— I.E. > 20 %,

— I.K. > 30 % jusqu'à 54 % ;

3° Parmi ces 9 observations, il s'agissait de :

— 5 prématurés, 8 mois-8 mois 1/4, de 2.500 gr. en moyenne,

— 2 post-matures, de plus de 20 jours, de 2.520 et 3.050 gr.,

— 2 enfants à terme, de 3.000 gr. en moyenne.

Précisons :

● qu'aucune des parturientes n'avait d'antécédents pathologiques, en particulier aucune n'avait reçu de traitement hormonal de quelque nature que ce soit ;

● qu'aucun nouveau-né n'a présenté de crise génitale.

3. — Interprétation

— Dans 9 % des cas, notre statistique tendrait donc à prouver qu'il existe une hyperœstrogénie fœtale si l'on se réfère aux index des frottis au cours d'un cycle normal chez la femme. L'importance de la prématuration dans ces 9 cas est frappante, d'autant plus que dans les 91 cas restants il n'existe que 4 prématurés.

Faut-il voir une relation entre cet excès de sécrétion hormonale fœtale et le déclenchement prématuré du travail utérin ?

— Dans 91 % des cas, une hypo-œstrogénie relative classique.

4. — Perspectives d'avenir

a) Il serait intéressant, lorsqu'il y a exitus du nouveau-né, de vérifier anatomiquement et histologiquement les ovaires fœtaux à la recherche d'une éventuelle maturation folliculaire en cas de frottis hyperœstrogéniques, ainsi que l'endomètre utérin à la recherche d'hémorragie in situ, confirmation d'une crise génitale proprement fœtale ; deux nécropsies complètes des organes génitaux chez des mort-nés, réunies par A. Notter et Mme R. Gilly, sont restées négatives à ce sujet.

b) La pratique de frottis vésico-urétraux pourrait être entreprise chez la mère au moment de l'accouchement afin d'établir s'il existe ou non un parallélisme hormonal mère-fœtus en cas d'hyperœstrogénie sur les frottis fœtaux. En effet, on sait la difficulté d'interprétation des frottis vaginaux, chez la femme après l'accouchement, due à la présence des lochies. Les frottis vésico-urétraux se font par ultra-centrifugation des urines qui doivent être recueillies au jet à l'urètre pour avoir de la valeur. Les cellules du trigone vésical et les cellules urétrales subissent, en effet, des influences endocriniennes comparables à celles des cellules vaginales, quoique moins importantes. Cette cytologie vésico-urétrale a fait l'objet d'études récentes à la Clinique du Professeur Pigeaud.

CHAPITRE III

ORIGINES POSSIBLES DE L'HYPOÆSTROGENIE FŒTALE

1. L'ovaire fœtal

C'est une hypothèse qui a été vérifiée comme on l'a vu précédemment dans certains cas particuliers et en fin de grossesse ; elle est signée par l'étude anatomo-histologique de l'ovaire fœtal montrant des images de maturation folliculaire. Dans notre statistique, n'ayant pas eu d'exitus, nous n'avons pu le faire. Dans les antécédents maternels, nous n'avons relevé aucun des cas particuliers classiques où cette maturation folliculaire a été vérifiée (diabète, éclampsie, isoimmunisation anti-Rh) si ce n'est la post-maturité. Rappelons que Rosa a toujours vérifié, histologiquement en cas de maturation folliculaire, une activité sécrétoire typique de l'hypophyse, ce qui tendrait à prouver que cette maturation folliculaire serait commandée directement par l'hypophyse fœtale.

2. — L'ovaire maternel

Au cours de la grossesse, l'ovaire ne sécrète qu'accessoirement les œstrogènes. Cette notion récente est basée sur des travaux modernes qui ont montré, en particulier, l'absence d'avortement après le troisième mois de gravidité lors d'une ovariectomie bilatérale. Il est donc peu probable que l'ovaire maternel soit l'origine de l'hyperœstrogénie fœtale.

3. — La cortico-surrénale maternelle

On sait que cette glande est une véritable glande sexuelle, et qu'elle sécrète, en particulier, de manière accessoire, des œstrogènes. Pourrait-elle, dans certains cas pathologiques, sécréter un excès d'œstrogènes ?

4. — Le placenta

Depuis ces dernières années, non seulement le placenta est considéré comme une véritable barrière sélective entre la mère et le fœtus, mais également, comme une véritable glande endocrine capable de sécréter par le syncytium de revêtement de ses villosités : gonadotrophines, peut-être progestérone, mais surtout œstrogènes, en quantité croissante dès le troisième mois de la gravidité, expliquant l'absence d'avortement lors d'une ovariectomie bilatérale après le troisième mois. L'hyperœstrogénie fœtale pourrait donc s'expliquer par une anomalie sécrétoire placentaire d'origine indéterminée d'ailleurs, mais

coïncidant très fréquemment avec une grossesse troublée (diabète, éclampsie, isoimmunisation, surmaturité). Jusqu'ici, il a été impossible de savoir si la sécrétion œstrogénique placentaire se déversait directement à la fois chez la mère et le fœtus, ou si, dans un premier temps, elle était déversée dans la circulation maternelle et, dans un deuxième temps, dans la circulation fœtale après traversée de la barrière placentaire. C'est ainsi que Rosa a pensé que l'hyperœstrogénie fœtale pourrait s'expliquer également par un trouble de perméabilité placentaire, en particulier : déchirure placentaire par anomalie des contractions utérines au cours du travail.

5. — Les récepteurs utéro-vagino-fœtaux

Par analogie aux métroses de réceptivité dont a parlé Moricard, l'hyperœstrogénie fœtale, révélée par les frottis, pourrait s'expliquer par une anomalie de réceptivité de la muqueuse.

6 - La thérapeutique hormonale maternelle

Si elle ne peut être incriminée dans notre travail, elle pourrait vraisemblablement être responsable d'une hyperœstrogénie fœtale. En effet, on sait que certaines thérapeutiques hormonales maternelles peuvent être responsables d'anomalies sexuelles fœtales,

en particulier les progestatifs à effet androgène peu utilisés en France (thèse de R. Jailler 1959) ; A plus forte raison elles pourraient influencer les muqueuses utéro-vaginales fœtales.

CONCLUSIONS

1° *L'étude clinique de 21 cas d'hydrohématocolpos* à la naissance, dans la littérature récente, confirme l'existence possible d'une hypersécrétion génitale chez la fillette nouveau-née.

2° *Cette hypersécrétion est faite aux dépens :*

- soit de la muqueuse cervico-isthmique et endométriale utérine,
- soit de la muqueuse exo-cervicale ou vaginale.

3° *114 frottis vulvo-urétro-vaginaux ont montré :*

- 91 % de frottis de type habituel hypœstrogénique,
- 9 % de frottis de type anormal hyperœstrogénique.

4° *Cette hyperœstrogénie existe :*

- d'une part, sur 2 frottis de nouveau-nés à terme de poids moyen de 3.500 gr.,
- d'autre part, sur 5 frottis de nouveau-nés prématurés (8 mois-8 mois 1/4) de poids moyen de 2.500 gr.,

— enfin, sur 2 frottis de nouveau-nés post-matures (plus de 20 j.) de poids moyen 2.800 gr.-

5° *Le pourcentage des fillettes prématurées à frottis hyperœstrogéniques rapporté au pourcentage du nombre total de ces fillettes prématurées, montre une proportion considérable d'hyperœstrogénie fœtale en cas d'accouchement prématuré (55 %).* Des études cytologiques et hormonales groupant des examens concomitants chez la mère et le nouveau-né pourront établir s'il y a un diagnostic étiologique possible de la prématuration.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
BANSSILLON.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 4 Février 1961

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

Liste des Ouvrages que nous avons pu consulter.

- APERT E. — La poussée mammaire et la sécrétion lactée du nouveau-né. *Bull. Méd.*, 3 janvier 1931.
- BOÉMI P. — La cytologie vaginale du nouveau-né. *Clin. Gynec.*, 1959, 1-2, 90-101, graphs 1, tables 1, illus. 5.
- COURRIER R. — Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né. *The End Intern. Congr. for Sex Research*, 1930, p. 352.
- DE BLIEK J. — Contribution à l'étude du mécanisme endocrinien responsable de la crise génitale du nouveau-né. *Bull. Soc. Bel. Gynec. Obstet.*, 1956, 26-6, 796-802, illus. 3.
- FRANKEL L. and PAPANICOLAOU G. — Growth, desquamation and involution of the vaginal epithelium of fetuses and children with a consideration of the related hormonal factors. *Am. J. of Anat.*, 62, 427, 1938.
- GERLI M. — Comportamento dell'indice colpocitologico nelle neonate normali. *Arch. Obst. e. Gynec.*, 54, 583, 1949.
- GORI R. y BAYONA E. — El contenido vaginal de la recién nacida ; la crisis genital (estudio par los frotis). *Obst. y Gín. Lat. Am.*, 2, 532, 1944.

- HOPMAN B. — Het vaginale uitstrijkpreparaat van pasgeboren kinderen. *Ned. Tijdsch. Van Verloskunde*, 50, 108, 1950.
- JAILLER R. — Le pseudo-hermaphrodisme féminin par absorption de corps progestatifs par la mère pendant la grossesse. *Thèse, Fac. de Lyon*, 11 décembre 1959.
- LELONG M., JAYLE M. et BORNICHE P. — Essai d'étude hormonale de la crise génitale du nouveau-né. *Arch. franç. de Pédiatrie*, 4, 546, 1947.
- NOTTER A. et CHABAL J. — L'hydrohématocolpos du nouveau-né : problème de la menstruation du fœtus in utero. *Gynec. et Obst.*, 5, 538, 1959.
- NOTTER A. et Mme R. GILLY. — Le frottis vulvo-vaginal du nouveau-né féminin prématuré ou à terme. *Journ. de Péd. de Lyon*, T. XV, n° 8, 1960, p. 920.
- PIAUX G. — Dans quelle mesure les frottis vaginaux permettent-ils d'établir un diagnostic hormonal en gynécologie et en obstétrique ? *Maternité, rev. prat. d'Obst. et de Puer.*, n° 9, nov. 1956, p. 253.
- PUNDEL P. — Les frottis vaginaux endocriniens. *Masson, Paris*, 1952.
- RIBADEAU-DUMAS L. — La crise génitale du nouveau-né. *Semaine des Hôp. de Paris*, 23, 2242, 1947.
- ROSA P. — Endocrinologie sexuelle du fœtus féminin. *Masson, Paris*, 1955.
- ROSA P. et FANARD A. — Une méthode inédite de diagnostic prénatal du sexe. *Bull. Assoc. Gyn. et Obst.*, 1, 371, 1949.
- SANNICANDRO G. — Considérations sur l'anatomie microscopique de la muqueuse vaginale du fœtus du nouveau-né et de la fillette. 8° Congr. de Gyn. « *La Parthénologie* », P. 185, 1939.

SLOBOSIANU H. — La pathogénie des métrorragies des fillettes nouveau-nées. *Acta Endocr. Bucarest*, 14, 25, 1948.

ZAHARESCU-KARAMAN N. et NASTASE A. — La crise génitale des nouveau-nés. *C. R. Soc. Biol.*, 107, 394, 1931.

